



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

metformine (embonate de)

STAGID 700 mg¹, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 319 275 0 1)

B/100 (CIP : 34009 319 276 7 9)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	A10BA02 (biguanide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Diabète non acidocétosique, non insulino dépendant de l'adulte (diabète de type 2), en particulier avec surcharge pondérale, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique. Diabète insulino traité en complément de l'insulinothérapie : • dans le diabète de type 1 (DID), • dans le diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale importante associée à une résistance secondaire à l'action de l'insuline. »

¹ Un comprimé de STAGID 700 mg correspond à 700 mg d'embonate de metformine soit 280 mg de metformine base.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12/08/1996 Rectificatifs d'AMM en date du 23 décembre 2016, du 12 janvier 2017, du 19 juin 2017 (cf. paragraphe 04.2 ci-après).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2018 A A10 A10B A10BA A10BA02	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Antidiabétiques oraux sauf insulines Biguanides Metformine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/09/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de STAGID restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Diabète non acidocétosique, non insulino dépendant de l'adulte (diabète de type 2), en particulier avec surcharge pondérale, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

Diabète insulino traité en complément de l'insulinothérapie :

- dans le diabète de type 1 (D1D),
- dans le diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale importante associée à une résistance secondaire à l'action de l'insuline. »

03.2 Posologie

Un comprimé de STAGID 700 mg correspond à 700 mg d'embonate de metformine soit 280 mg de metformine base.

« Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 mL/min)

Diabète non insulino dépendant de type 2

- La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises, matin, midi et soir (administrés au cours ou à la fin des repas).
- Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des résultats biologiques. Adapter ensuite en fonction des résultats.
- Association aux sulfamides hypoglycémisants : associer STAGID à la posologie de 3 comprimés/jour, 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir.

Diabète insulino-traité

Dans le diabète insulino-dépendant, la metformine ne remplace jamais l'insuline mais son association avec elle permet d'en réduire les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie. La mesure de la glycémie capillaire permet une adaptation quotidienne de la posologie d'insuline.

- Si la dose d'insuline est inférieure à 40 unités, STAGID est administré à la posologie habituelle de 3 comprimés/jour : 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. Simultanément, l'insuline est réduite de 2 à 4 unités tous les deux jours.
- Si la dose d'insuline dépasse 40 unités/jour, il est préférable d'hospitaliser le malade pour réaliser l'association ; la dose quotidienne d'insuline sera réduite le premier jour de 30 à 50 %. Les glycémies capillaires obtenues guideront ensuite la diminution progressive des doses d'insuline.

La dose maximale recommandée de metformine est de 3000 mg par jour (ce qui correspond à 8 comprimés de STAGID) en 3 prises distinctes. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une méta-analyse de Liu², ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la metformine versus placebo, en association à l'insuline chez des patients diabétiques de type 1,
- une méta-analyse de Palmer³ et une méta-analyse de Zintzaras⁴, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différents antidiabétiques, dont la metformine, en monothérapie ou en association, chez des patients atteints d'un diabète de type 2.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 2 avril 2012 au 1^{er} avril 2015, PSUR couvrant la période du 2 avril 2015 au 1^{er} avril 2016, PSUR couvrant la période du 2 avril 2016 au 1^{er} avril 2017). Celles-ci ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment sur les rubriques (cf. annexe) :

- 4.2 Posologie et mode d'administration :

Ajout de recommandations relatives à l'insuffisance rénale « le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois » et d'un tableau d'adaptation des doses selon le DFG du patient.

Ajout de la notion de dose maximale, absente jusqu'alors : « la dose maximale recommandée de metformine est de 3 000 mg par jour (ce qui correspond à 8 comprimés de STAGID en 3 prises distinctes ».

² Liu C, Wu D, Zheng X, Li P et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(2):142-8.

³ Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2016;316(3):313-324.

⁴ Zintzaras E, Miligkos M, Ziakas P et al. Assessment of the Relative Effectiveness and Tolerability of Treatments of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis Clinical Therapeutics. 2014;36(10):1443-53.

- 4.3 Contre-indications :

STAGID est désormais uniquement contre-indiqué chez les insuffisants rénaux sévères (DFG < 30 mL/min).

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Des précisions ont été apportées dans le RCP concernant le risque d'acidose lactique ainsi que l'association à certains médicaments pouvant altérer la fonction rénale, et augmenter ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse.

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une méta-analyse de Pladevall⁵, non exempte de faiblesses méthodologiques (hétérogénéité), une méta-analyse de Varas-Lorenzo⁶ non exempte de faiblesses méthodologiques (méthodologie des études incluses) et une méta-analyse de Phung⁷ non exempte de faiblesses méthodologiques (regroupement de différents critères de jugement, hétérogénéité) dont l'objectif était notamment d'évaluer la tolérance cardiovasculaire de la metformine en comparaison à d'autres antidiabétiques chez des patients diabétiques de type 2.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité STAGID est estimé à 1 434 898. STAGID est majoritairement prescrit dans les diabètes sucrés (82% des prescriptions).

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de cohorte longitudinale, menée avec la base de données LPD (Longitudinal Patient Database) à partir de données recueillies auprès de 1 200 médecins généralistes français ayant accepté de transmettre quotidiennement l'exhaustivité des informations médicales récoltées lors des consultations et saisies dans leur logiciel de gestion de leur patientèle, entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mai 2017 inclus, qui ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 1 et de type 2⁸ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/09/2012, la place de STAGID dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 1 et du diabète de type 2 n'a pas été modifiée.

⁵ Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, et al. Cardiovascular risk associated with the use of glitazones, metformin and sulfonylureas: meta-analysis of published observational studies. BMC Cardiovasc Disord. 2016;15;16:14.

⁶ Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. BMC Cardiovascular Disorders. 2014;14:129.

⁷ Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2013;30(10):1160-71.

⁸ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement symptomatique du diabète.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention du diabète de type 2 en monothérapie, et un traitement en 2^{nde} intention en cas de contrôle glycémique insuffisant, en association avec d'autres antidiabétiques. Dans le diabète de type 1, la metformine est utilisée en traitement de 2^{ème} intention en association à l'insuline chez les patients non suffisamment contrôlés par celle-ci.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STAGID reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LE PRECEDENT EXAMEN PAR LA COMMISSION

<u>RCP en vigueur en novembre 2011</u>	<u>RCP actuel</u> Modifications du 23/12/2016 Modifications du 12/01/2017 Modifications du 19/06/2017
4.2 Posologie et mode d'administration <u>Diabète non insulino-dépendant de type 2</u> - La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises, matin, midi et soir (administrés au cours ou à la fin des repas). Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des résultats biologiques. Adapter ensuite en fonction des résultats. - Association aux sulfamides hypoglycémiants : associer Stagid® à la posologie de 3 comprimés/jour, 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. <u>Diabète insulino-traité</u> Dans le diabète insulino-dépendant, <u>la metformine ne remplace jamais l'insuline</u> mais son association avec elle permet d'en réduire les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie. La mesure de la glycémie capillaire permet une adaptation quotidienne de la posologie d'insuline. - Si la dose d'insuline est inférieure à 40 unités, Stagid® est administré à la posologie habituelle de 3 comprimés/jour : 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. Simultanément, l'insuline est réduite de 2 à 4 unités tous les deux jours. - Si la dose d'insuline dépasse 40 unités/jour, il est préférable d'hospitaliser le malade pour réaliser l'association ; la dose quotidienne d'insuline sera réduite le premier jour de 30 à 50 %. Les glycémies capillaires obtenues guideront ensuite la diminution progressive des doses d'insuline.	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ≥ 90 mL/min)</u> <u>Diabète non insulino-dépendant de type 2</u> - La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises, matin, midi et soir (administrés au cours ou à la fin des repas). Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des résultats biologiques. Adapter ensuite en fonction des résultats. - Association aux sulfamides hypoglycémiants : associer Stagid® à la posologie de 3 comprimés/jour, 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. <u>Diabète insulino-traité</u> Dans le diabète insulino-dépendant, <u>la metformine ne remplace jamais l'insuline</u> mais son association avec elle permet d'en réduire les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie. La mesure de la glycémie capillaire permet une adaptation quotidienne de la posologie d'insuline. - Si la dose d'insuline est inférieure à 40 unités, Stagid® est administré à la posologie habituelle de 3 comprimés/jour : 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. Simultanément, l'insuline est réduite de 2 à 4 unités tous les deux jours. - Si la dose d'insuline dépasse 40 unités/jour, il est préférable d'hospitaliser le malade pour réaliser l'association ; la dose quotidienne d'insuline sera réduite le premier jour de 30 à 50 %. Les glycémies capillaires obtenues guideront ensuite la diminution progressive des doses d'insuline. La dose maximale recommandée de metformine est de 3000 mg par jour (ce qui correspond à 8 comprimés de Stagid®) en 3 prises distinctes. <u>Insuffisance rénale</u>

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Dose journalière totale maximale de Stagid® (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3 000 mg	8 comprimés	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2 000 mg	5 comprimés	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1 000 mg	2 comprimés	
<30	-	-	La metformine est contre-indiquée.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1.**
- Insuffisance rénale **sévère (DFG < 30 mL/min).**~~ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min).~~
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- ~~Diabète acidocétosique~~ Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- ~~P~~précoma diabétique.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle

que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère .

Ces signes peuvent être suivis d'une dyspnée acidotique, de douleurs abdominales, d'une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

~~L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.~~

Diagnostic

~~Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère.~~

~~Ces signes peuvent être suivis d'une dyspnée acidotique, de douleurs abdominales, d'une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).~~

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une

Précautions d'emploi

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypo-calorique.

Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués.

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine (qui peut être estimée à partir des taux sériques de créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault) doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :

- Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale,
- Au moins deux à quatre fois par an lorsque la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours

insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Précautions d'emploi

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime alimentaire hypo-calorique.

Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués.

Fonction rénale

~~Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine (qui peut être estimée à partir des taux sériques de créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault) doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :~~

- ~~• Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale,~~
- ~~• Au moins deux à quatre fois par an lorsque la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.~~

~~Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).~~

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés ~~au cours~~

d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de metformine et exposer à un risque d'acidose lactique. En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

La metformine doit être interrompue 48 heures avant toute intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Autres précautions

La metformine utilisée seule n'entraîne pas d'hypoglycémie ; toutefois il faut se méfier des potentialisations d'action en cas d'administration du produit en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiantes ou les méglitinides.

4.5 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante :

- très fréquent : $\geq 1/10$;
- fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$;
- peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;
- très rare : $< 1/10\ 000$,

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux

~~d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de metformine et exposer à un risque d'acidose lactique. En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).~~ peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entrainera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Intervention chirurgicale

~~La metformine doit être interrompue 48 heures avant toute intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.~~ au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Autres précautions

La metformine utilisée seule n'entraîne pas d'hypoglycémie ; toutefois il faut se méfier des potentialisations d'action en cas d'administration du produit en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiantes ou les méglitinides.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante :

- très fréquent : $\geq 1/10$;
- fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$;
- peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$,
- rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$;
- très rare : $< 1/10\ 000$,

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux

Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : les troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare :

- acidose lactique (voir rubrique 4.4)
- diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections hépatobiliaires

Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : les troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare :

- acidose lactique (voir rubrique 4.4)
- diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections hépatobiliaires

Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.